



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT(12) **Gebrauchsmusterschrift**(10) **DE 203 12 772 U 1**

(51) Int. Cl. 7:

**C 07 D 403/06**

A 61 K 31/4178

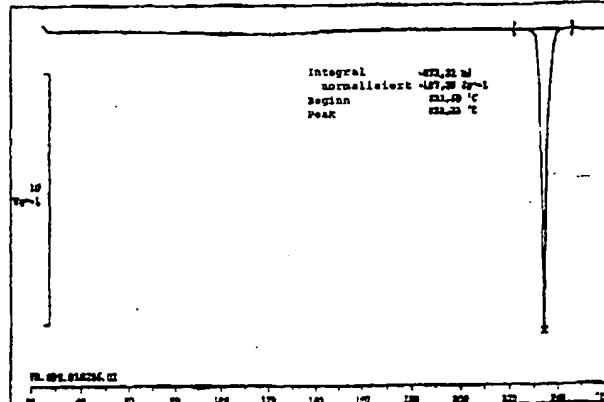
A 61 P 1/00

(21) Aktenzeichen: 203 12 772.2  
 (22) Anmeldetag: 19. 8. 2003  
 (47) Eintragungstag: 30. 10. 2003  
 (43) Bekanntmachung im Patentblatt: 4. 12. 2003

(73) Inhaber:  
 Synthon B.V., Nijmegen, NL

(74) Vertreter:  
 Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(54) Ondansetron-Formen  
 (51) Festes kristallines Ondansetron, das wenigstens eines der folgenden Merkmale aufweist:  
 einen endothermen Schmelzpeak höher als oder gleich 240°C;  
 eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands davon, umfassend ein Alkalimetall, ein Amin, ein Ammonium oder ein Ion davon; oder  
 einen Wassergehalt von 1,3 bis 1,5 Gew.-%.

**DE 203 12 772 U 1****BEST AVAILABLE COPY****DE 203 12 772 U 1**

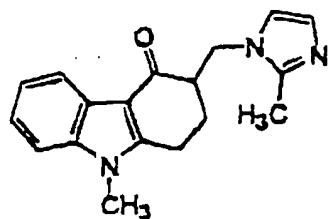
Synthon B.V.

ONDANSETRON-FORMEN

Hintergrund der Erfundung

Die Erfundung ist auf in festem Zustand vorliegende Formen von Ondansetron-Base und hergestelltes Ondansetron gerichtet.

Ondansetron ist ein pharmazeutisch wirksames Mittel, das gewöhnlich für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, wenn sie mit Chemotherapie-Behandlungen von Krebs verbunden sind, verwendet wird. Bei vermarkteten Zusammensetzungen (die unter dem Markennamen ZOFRAN® von Glaxo vertrieben werden) wird Ondansetron als freie Base in leicht auflösbarer Tablettensubstanz und als Hydrochlorid-Salz in Injektionspräparaten, Tablettensubstanz zur oralen Verabreichung und oralen Lösungen verwendet. Ondansetron wird chemisch als 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)-4H-carbazol-4-on bezeichnet und hat die folgende chemische Struktur:

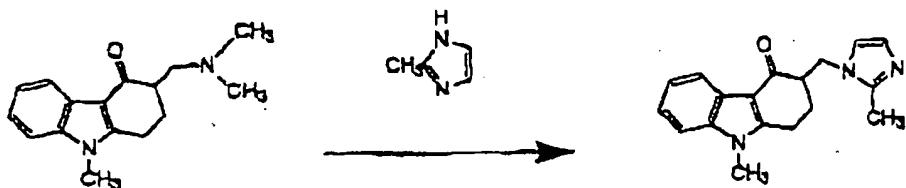


Da das Ondansetron-Molekül ein optisch aktives Kohlenstoffatom aufweist, kann es als zwei unterschiedliche Enantiomere oder als eine Mischung davon, d.h. als ein Racemat vorkommen. Beide Enantiomere sind pharmazeutisch wirksam, jedoch wird bislang nur das Racemat vertrieben.

DE 3502508 und das entsprechende US-Patent 4,695,578 beschreiben Ondansetron und verschiedene andere 3-Imidazoltetrahydro-

DE 203 12772 U1

carbazolone als nützlich bei der Behandlung von Migräne und psychotischen Störungen oder Erkrankungen, wie Schizophrenie. Das US-Patent 4,695,578 offenbart mehrere Syntheserouten zur Herstellung von Ondansetron. Ein Beispiel verwendet eine Transaminierungsreaktion, wie nachfolgend gezeigt:



wobei eine wässrige Lösung von 3-((Dimethylamino)methyl)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid mit 2-Methylimidazol behandelt und zwanzig Stunden unter Rückfluss erwärmt wird. Es wird berichtet (Beispiel 4), dass die rohe Ondansetron-Base einen maximalen Schmelzpunkt von 224°C aufweist, während das in Methanol umkristallisierte Produkt einen Schmelzpunkt von ungefähr 231-232°C (Beispiel 7) oder 232-234°C (Beispiel 8) unter Zersetzung aufweist. Die nach einer Behandlung der Reaktionsmischung durch eine Säulenchromatographie erhaltene Ondansetron-Base ergab ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 228-229°C (Beispiel 18). Anders als die Schmelzpunktseigenschaften, die sich von Beispiel zu Beispiel unterscheiden, wird wenig Information in Bezug auf das in festem Zustand vorliegende Material gegeben.

Durch andere Methoden hergestellte Ondansetron-Base hat verschiedene berichtete Schmelzpunkte von 215°C bis zu 228,5°C. Beispielsweise:

Patent	Ondansetron-Schmelzpunkt (Max. oder Bereich)
EP 595111 / US 5478949	225°C
EP 221629 / US 4957609	215-216°C
EP 219929 / US 4739072	227,5-228,5°C

DE 203 12772 U1

19.08.03

In EP 595111 / US 5478949 wird die Reinheit zu 97,6% angegeben. In EP 219929 / US 4739072 wurde berichtet, dass die Ondansetron-Base 0,31 mol-% Wasser enthielt, was 1,87 Gew.-% Wasser entspricht.

Es ist offensichtlich, dass die berichteten Daten der Schmelzpunkte unterschiedlich sind, und es ist schwierig, die Gründe für die Variationen zu beurteilen. Es ist allgemein bekannt, dass der Schmelzpunkt eines festen Materials durch die Reinheit der Substanz beeinflusst werden kann (die Verunreinigungen neigen dazu, die Schmelztemperatur zu verringern), und es ist auch bekannt, dass die Anwesenheit von Spuren von Verunreinigungen die Bildung und Eigenschaften des Kristallgitters der festen Verbindung beeinflussen kann, was zu Veränderungen bei den Kristallformen und Eigenschaften im festen Zustand (Löslichkeit, Farbe u.s.w.) führen kann. Die thermodynamischen und kinetischen Aspekte, die mit den Bedingungen der Bildung des festen Zustands verbunden sind (z.B. Temperatur der Kristallbildung, Abkühlungsrate, Konzentration und Art des Lösemittels u.s.w.) können ebenfalls zu den Unterschieden beitragen, da man durch unterschiedliche Techniken zwei in festem Zustand vorliegende Materialien isolieren könnte, die chemisch identisch sind, aber eine unterschiedliche Kristallstruktur aufweisen. Die Kristallstruktur der Ondansetron-Base wird in keinem der oben erwähnten Patente erläutert und folglich ist es unklar, ob die Variationen beim Schmelzpunkt auf Verunreinigungen, Messtechniken oder eine polymorphe Struktur zurückzuführen sind.

Es wäre wünschenswert, zusätzliche Formen von Ondansetron zu identifizieren und zu isolieren. Ferner wäre es wünschenswert, über verlässliche Verfahren zur Herstellung von Ondansetron in einer oder mehreren Formen zu verfügen.

DE 203 12772 U1

Zusammenfassung der Erfindung

Die Erfindung beruht auf der Entdeckung von verschiedenen Formen von Ondansetron und Verfahren zur Herstellung von diesen. Dementsprechend betrifft ein erster Aspekt der Erfindung ein festes kristallines Ondansetron, das wenigstens eines der folgenden Merkmale aufweist:

    einen endothermen DSC-Schmelzpeak höher als oder gleich 240°C;

    eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands davon, umfassend ein Alkalimetall, ein Amin, ein Ammonium oder ein Ion davon; oder

    einen Wassergehalt von 1,3 bis 1,5 Gew.-%.

Die feste Ondansetron-Form, die einen endothermen Schmelzpeak von wenigstens 240°C aufweist, hat typischerweise einen Peak im Bereich von 240°C bis 255°C und hat vorzugsweise einen ersten endothermen Schmelzpeak im Bereich von 240°C bis 249°C und hat häufig einen zweiten, höheren endothermen Schmelzpeak, typischerweise zwischen 249°C und 255°C. Das Ondansetron, das eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands aufweist, enthält vorzugsweise 1 ppm bis 1000 ppm der Base oder des Rückstands. Die Base oder der Rückstand wird in der Kristallstruktur normalerweise durch einen Neutralisierungsprozess, der nachfolgend beschrieben wird, bereitgestellt, obwohl ein solcher nicht erforderlich ist. Die Base oder der Rückstand umfasst vorzugsweise Natrium oder ein Natriumion. Die Ondansetron-Formen können wasserfrei oder hydratisiert sein. Jedoch enthält eine bevorzugte Form einer festen kristallinen Ondansetron-Form 1,3 bis 1,5 Gew.-% Wasser. Bei einer im wesentlichen reinen Substanz entspricht dies einer Halb-Halbhydrat-Form.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine kristalline Ondansetron-Base mit einer Reinheit von wenigstens 98%, die in Form von Teilchen mit einer Teilchengröße nicht höher als 200

DE 203 12772 01

19.08.03

Mikrometer vorliegt. Eine solche Form ist bei der Herstellung von verschiedenen pharmazeutischen Dosierungsformen nützlich. Die Ondansetron-Teilchen haben vorzugsweise eine Größe im Bereich von 0,1 bis 100 Mikrometern, mehr bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 63 Mikrometern.

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine beliebige der obigen Formen von Ondansetron und eine pharmazeutisch annehmbare Trägersubstanz umfasst. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise eine Einheitsdosierungsform zur Behandlung von Übelkeit und/oder Erbrechen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Ondansetron, das durch ein Verfahren erhalten werden kann, welches umfasst, ein Säureadditionssalz von Ondansetron zu neutralisieren, um freie Ondansetron-Base freizusetzen; und die freie Ondansetron-Base aus einem flüssigen Medium auszufällen. Dieses Verfahren erzeugt vorzugsweise Ondansetron von Form I, wie nachfolgend detaillierter beschrieben wird.

Ein zusätzlicher Aspekt der Erfindung betrifft Ondansetron, das durch ein Verfahren erhalten werden kann, das umfasst, freie Ondansetron-Base in einem Lösemittel zu lösen und die gelöste freie Ondansetron-Base auszufällen, um Ondansetron zu bilden, das einen Schmelzpunkt höher als 240°C, gemessen mittels DSC bei 5°C/min, aufweist. Dieses Verfahren erzeugt vorzugsweise Ondansetron von Form II, wie nachfolgend detaillierter beschrieben wird.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt eine DSC-Kurve für das Material von Beispiel 1.

Fig. 2 zeigt ein XRPD-Muster für das Material von Beispiel 1.

Fig. 3 zeigt eine DSC-Kurve für das Material von Beispiel 1a.

Fig. 4 zeigt ein XRPD-Muster für das Material von Beispiel 1a.

Fig. 5 zeigt eine DSC-Kurve für das Material von Beispiel 2.

DE 203 12772 01

Fig. 6 zeigt ein XRPD-Muster für das Material von Beispiel 2.  
Fig. 7 zeigt eine DSC-Kurve für das Material von Beispiel 3.  
Fig. 8 zeigt ein XRPD-Muster für das Material von Beispiel 3.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung beruht auf der Entdeckung, dass Ondansetron-Base in mehreren in festem Zustand vorliegenden Formen isoliert werden kann. Diese Formen unterscheiden sich von der oder den Form(en), die in den oben-erwähnten Patenten aufgeführt worden ist bzw. sind, in einer oder mehrerer Hinsicht. Im allgemeinen können die festen Ondansetron-Formen der Erfindung anhand von Schmelzpunkt, Basen- oder Rückstands-Spurenkonzentrationen und/oder Wassergehalt unterschieden werden.

Eine Ondansetron-Form hat einen endothermen Schmelzpeak, d.h. einen Schmelzpunkt, von wenigstens 240°C, vorzugsweise im Bereich von 240°C bis 255°C. Für die Zwecke der Erfindung wird ein endothermer Schmelzpeak unter Verwendung von Differenzial-scanningkalorimetrie (DSC) mit einer Erwärmungsrate von 5°C/min bestimmt. Das Ondansetron hat vorzugsweise zwei endotherme Schmelzpeaks, wobei der erste endotherme Schmelzpeak bei einer Temperatur von 240°C oder höher auftritt. Bei dieser Ausführungsform treten beide Peaks im allgemeinen innerhalb des Temperaturbereichs von 240°C bis 255°C auf. Typischerweise liegen die ersten und zweiten endothermen Schmelzpeaks innerhalb des Bereichs von 240°C-249°C bzw. 249°C-255°C. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform zeigt die feste Ondansetron-Form endotherme Schmelzpeaks bei ungefähr 244°C und 253°C.

Eine andere Ondansetron-Form kann durch die Anwesenheit einer Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands davon, welche bzw. welcher ein Alkalimetall, ein Amin, ein Ammonium oder ein Ion davon umfasst, charakterisiert werden. Die Base oder ihr Rückstand wird in die Kristallform/im festen Zustand vorlie-

DE 203 12772 U1

gende Form des Ondansetrons vorzugsweise eingebracht als Ergebnis dessen, dass das feste Ondansetron durch einen Neutralisierungsprozess, an dem ein Ondansetron-Säureadditionssalz und eine Base beteiligt sind, gebildet wird. Folglich ist die Base vorzugsweise eine, die ausreichend stark ist, um ein Ondansetron-Säureadditionssalz zu neutralisieren und dadurch freie Ondansetron-Base freizusetzen. Der Rückstand der Base bezieht sich auf einen Teil einer Base, speziell das oder die Postneutralisierungsprodukt(e) (nach der Neutralisierung vorliegende(n) Produkt(e)) davon. In der festen Ondansetron-Form dieser Ausführungsform der Erfindung kann entweder die aktuell eingesetzte Base, wie Natriumhydroxid, oder ein Rückstand davon, wie ein Natriumion, z.B. ein Natriumsalz, anwesend sein. Die Base ist vorzugsweise eine Alkalimetall enthaltende Base, speziell Natrium- oder Kaliumhydroxid, mehr bevorzugt Natriumhydroxid. Typischerweise ist der Rückstand alles, was eingebracht wird, d.h. ein Salz, ein Natriumion, Kaliumion u.s.w. umfasst. Eine „Spuren“menge, wie hier verwendet, bedeutet bis zu 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 ppm bis 1500 ppm und mehr bevorzugt 1 ppm bis 1000 ppm. Es wird allgemein angenommen, dass die Base oder der Rückstand eine Auswirkung auf die kristalline Matrix und folglich die Kristallstruktur hat. Dementsprechend ist eine Kristall-verändernde oder Kristall-beeinflussende Menge der Base oder des Rückstands eine bevorzugte Ausführungsform. Überraschenderweise haben die festen Ondansetron-Formen, die eine Spurenmenge der oben erwähnten Base oder des oben erwähnten Rückstands enthalten, im allgemeinen eine Schmelzendotherme innerhalb des oben beschriebenen bekannten Bereichs, d.h. ungefähr 224°C bis 235°C.

Zwei spezielle Formen von Ondansetron werden hier als Form I und Form II bezeichnet. Form I und Form II haben viele unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wie bei der Differenzialscanningkalorimetrie (DSC) oder der Röntgenpulverbeugungs (XRPD)-Analyse, und können folglich anhand von einer oder mehreren

DE 20312772 U1

rerer Eigenschaften identifiziert oder von einander unterschieden werden.

Ondansetron von Form I zeigt ein X-RPD-Peakmuster, das im wesentlichen Figur 2 entspricht. „Im wesentlichen entspricht“ soll Variationen/Unterschiede bei der Kurve oder im Muster mit abdecken, von denen ein Fachmann auf diesem Gebiet nicht annehmen würde, dass sie einen Unterschied bei der Kristallstruktur repräsentieren, sondern vielmehr Unterschiede bei der Technik, der Probenvorbereitung u.s.w. Beispielsweise entspricht das in Fig. 4 gezeigte XRPD-Muster im wesentlichen dem in Fig. 2 gezeigten Muster, obwohl es nicht identisch ist. Die DSC-Kurve zeigt eine einzelne scharfe Schmelz/Abbau-Endotherme mit einem Peak bei ungefähr 224°C - 234°C; wobei es einige Variationen bei der Beginntemperatur und der Spitzentemperatur gibt. Ein Beispiel einer DSC-Abtastung für Form I ist in Fig. 1 gezeigt. Eine thermogravimetrische Analyse (TGA) enthüllt einen thermischen Abbau oberhalb von 220°C - 230°C.

Das Ondansetron von Form I ist während einer Aufbewahrung/Lagerung bei Umgebungstemperatur und erhöhten Temperaturen ausreichend stabil. Es ist empfindlich hinsichtlich einer Lösemittel-induzierten Umwandlung in eine Form II, die nachfolgend definiert wird, indem es in einigen polaren Lösemitteln, z.B. in Methanol oder Wasser, aufgeschlämmt wird, während es gegenüber der gleichen Aufschlämm- oder Lösemittelbehandlung in nicht-polaren Lösemitteln inert ist.

Ondansetron von Form II zeigt ein X-RPD-Peakmuster, das im wesentlichen Fig. 6 entspricht. In ähnlicher Weise entspricht das in Fig. 8 gezeigte XRPD im wesentlichen dem in Fig. 6 gezeigten Muster. Die DSC-Kurve zeigt einen ersten endothermen Schmelzpeak bei 240°C oder höher und umfasst typischerweise zwei, üblicherweise überlappende Schmelzendothermen. Diese endothermen Peaks sind typischerweise ungefähr 244°C und 253°C,

DE 203 12772 01

können aber auch zu geringfügig niedrigeren Temperaturen verschoben sein. Ein Beispiel einer DSC-Kurve für Ondansetron von Form II ist in Fig. 3 gezeigt. Die TGA zeigt einen thermischen Abbau oberhalb von 240-250°C.

Form II ist bei Raumtemperatur stabil, wenn sie in einem geschlossenen Fläschchen aufbewahrt wird; jedoch wurde während einer länger andauernden Aufbewahrung/Lagerung bei 40°C/75% relative Feuchtigkeit (RH) eine teilweise Umwandlung in die Form I beobachtet. Form II ist gegenüber einer Lösemittel-induzierenden Umwandlung in die Form I bei Umgebungstemperatur beständig.

Die feste Ondansetron-Base kann in verschiedenen Hydratisierungszuständen existieren. Eine wasserfreie Form kann durch sorgfältiges Trocknen des Produkts, vorzugsweise unter Vakuum, bei einer erhöhten Temperatur erhalten werden. Eine solche wasserfreie Form umfasst keine oder vernachlässigbare Mengen (weniger als 0,5%) an Wasser.

Nach einer Aufbewahrung/Lagerung der wasserfreien Form bei einer Feuchtigkeit, die 10% RH übersteigt, können Hydrate gebildet werden. Eine stabile hydratisierte Form umfasst 1,3-1,5% Wasser, was ungefähr 0,25 Moläquivalent Wasser (einem Halb-Halbhydrat) entspricht. Dementsprechend ist eine andere Ondansetron-Form der Erfahrung ein Ondansetron-Hydrat, welches Ondansetron und Wasser umfasst, wobei die Wassermenge bezogen auf Ondansetron innerhalb des Bereichs von 0,23-0,27 mol, mehr bevorzugt 0,24-0,26 mol für jedes mol Ondansetron liegt. Eine Exposition von diesem oder dem wasserfreien Produkt gegenüber einer erhöhten Feuchtigkeit (70% RH) führt zu einem Produkt, das einen ungefähr 3%-igen Wassergehalt aufweist, was einem Halbhydrat (0,5 Moläquivalent Wasser) entspricht. Eine Exposition gegenüber extremer Feuchtigkeit von ungefähr 90% oder mehr führt zu einer Monohydrat-Form mit ungefähr 5% Wasser.

DE 203 12772 01

Die nützlichste hydratisierte Form von Ondansetron-Base ist das Halb-Halbhydrat, da dieses unter den meisten Fällungsbedingungen gebildet wird und stabil ist. Die obigen Formen I oder II sind vorzugsweise Hydrate, die 1,3-1,5% Wasser enthalten.

Die festen Ondansetron-Formen der Erfindung können durch Ausfällung gebildet werden. Ein Verfahren umfasst, ein Säureadditionssalz von Ondansetron zu neutralisieren, um freie Ondansetron-Base zu bilden, und die freie Base auszufällen, was hier manchmal als das „Neutralisierungsverfahren“ bezeichnet wird. Dieses Verfahren ist im allgemeinen vorteilhaft, um Ondansetron von Form I herzustellen. Die Säureadditionssalze von Ondansetron umfassen Hydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Tartrat, Mesylat und Tosylat, sind aber nicht darauf beschränkt. Es kann eine jegliche Base, z.B. NaOH, KOH, Amine, Ammoniumhydroxid u.s.w., die geeignet ist, um das Ondansetron-Säure-Salz in die freie Ondansetron-Base umzuwandeln, verwendet werden, um die Neutralisierung auszuführen.

In einem ersten Neutralisierungsverfahren ist das Lösemittelsystem einphasig, d.h. es umfasst ein einziges Lösemittel oder eine Mischung von gegenseitig mischbaren Lösemitteln, in denen die resultierende Ondansetron-Base nur geringfügig löslich ist und folglich ausfallen und von der restlichen Flüssigkeit abgetrennt werden kann. Vorteilhafterweise wird das Lösemittelsystem so ausgewählt, dass das als Ausgangsmaterial verwendete Ondansetron-Salz und die der Neutralisierung dienende Base in dem Lösemittelsystem löslich sind, zumindest bei einer erhöhten Temperatur, aber dies ist nicht erforderlich; d.h. es kann eine Aufschämmung von Ondansetron-Säureadditionssalz in dem einphasigen Lösemittelsystem verwendet werden. Des Weiteren sollte das Lösemittelsystem vorteilhafterweise auch das Nebenprodukt der Reaktion, d.h. das Salz der der Neutralisierung dienenden Base mit dem Säureanion, lösen, so dass die Ondansetron-Base aus dem Lösemittelsystem abgetrennt werden kann.

DE 203 12772 01

tron-Base frei von diesem Nebenprodukt ausfällt. Das Lösemittel sollte auch vorzugsweise die Nebenprodukte und Verunreinigungen, insbesondere gefärbte Verunreinigungen, die in dem als Ausgangsmaterial eingesetzten Ondansetron-Salz gegebenenfalls vorhanden sind, lösen.

Geeignete Lösemittelsysteme umfassen Wasser und Mischungen von Wasser mit mit Wasser mischbaren organischen Lösemitteln, wie einem niederen aliphatischen Alkohol (Methanol, Ethanol), Keton (Aceton, Methylisobutylketon) oder cyclischen Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran). Bei einer vorteilhaften Variante wird Ondansetron-Salz in einem Teil des Lösemittelsystems gelöst oder suspendiert und eine Lösung oder Suspension der der Neutralisierung dienenden Base in einem anderen Teil des Lösemittelsystems wird in Anteilen dazu hinzugesetzt, bis die Reaktion abgeschlossen ist. Die Zusammensetzung von beiden Teilen des Lösemittelsystems kann identisch oder unterschiedlich sein. Der vollständige Abschluss der Neutralisierungsreaktion kann überwacht werden, z.B. durch Messen des pH, wobei der optimale Wert ungefähr 6 bis ungefähr 9, mehr bevorzugt 8-9 beträgt.

Das Ausfallen der freien Ondansetron-Base aus dem einphasigen Lösemittelsystem, d.h. einem flüssigen Medium, kann spontan erfolgen oder kann induziert werden, z.B. durch Verringern der Temperatur des Lösemittels oder durch Verringern des Volumens der Lösung. Dies hängt von der Natur und Menge des Lösemittelsystems ab und der geeignete Ausfällungsmodus kann durch eine gewöhnliche Reihe von Experimenten leicht gefunden werden. Die Temperatur beim Kontaktieren kann Umgebungstemperatur sein, aber die Reaktionsmischung kann vorteilhafterweise auch erwärmt werden, gegebenenfalls bis zum Rückfluss, und dann abgekühlt werden, nachdem die Reaktion abgeschlossen ist. Auf diese Weise kann ein Niederschlag gebildet werden, der einfacher abzufiltrieren ist. Bei einer anderen Variante wird ein zu-

DE 203 12772 U1

sätzlicher Teil des Lösemittelsystems, ein Gegenlösemittel, zugesetzt, nachdem die Neutralisierungsreaktion abgeschlossen ist. Das Gegenlösemittel, das ein Lösemittel ist, in dem die Ondansetron-Base unlöslich ist, unterstützt die Ausfällung, indem die Ausfällung initiiert wird, die Ausbeute der Ausfällung erhöht wird, oder beides.

Bei der zweiten Variante des Neutralisierungsverfahrens ist das Lösemittelsystem zweiphasig. Die Neutralisierungsreaktion erfolgt in einer ersten, im wesentlichen wässrigen Phase und das Produkt der Reaktion wird in die zweite Phase, die mit der ersten Phase nicht mischbar ist, extrahiert, während der Rest der Reagenzien und das Salz-Nebenprodukt in der ersten Phase bleiben. Nach Trennung der Phasen wird die Ondansetron-Base aus der Lösung in der zweiten Phase ausgefällt, wie oben beschrieben.

Folglich kann das „flüssige Medium“, aus welchem die freigesetzte Ondansetron-Base ausgefällt wird, das gleiche flüssige Medium, in dem die Neutralisierungsreaktion stattgefunden hat, ein modifiziertes Lösemittelsystem, so wie wenn nach der Neutralisierung Lösemittel entfernt wird oder werden oder Gegenlösemittel zugesetzt wird oder werden u.s.w., oder ein vollständig unterschiedliches Lösemittelsystem, wie bei einem zweiphasigen Lösemittelsystem, wie oben beschrieben, sein.

Das Neutralisierungsverfahren ist geeignet, um festes kristallines Ondansetron herzustellen, das eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands, wie oben beschrieben, aufweist, und/oder um Ondansetron von Form I herzustellen. Um Ondansetron von Form I herzustellen, stellt ein einphasiges System, das eine Mischung von Wasser und Ethanol umfasst, wobei Ondansetron-hydrochlorid als das Säureadditionssalz verwendet wird, ein bevorzugtes Verfahren dar.

DE 20312772 U1

19.08.03

Feste Ondansetron-Formen können auch gebildet werden, indem gelöste Ondansetron-Base ausgefällt wird. Insbesondere wird Ondansetron-Base, wie isoliertes Rohprodukt, in einem geeigneten Lösemittel gelöst, typischerweise bei erhöhten Temperaturen, und dann wird das Ondansetron aus der Lösung als eine feste Ondansetron-Form mit einem mittels DSC gemessenen Schmelzpunkt höher als 240°C ausgefällt. Dieser Schmelzpunkt bezieht sich auf die erste Schmelzendotherme in der DSC-Analyse. Das „Auflösen“ von Ondansetron kann erreicht werden, indem eine Ondansetron-Synthese vollständig ausgeführt wird, die zur Bildung von in dem Lösemittel gelöstem Ondansetron führt, wie auch durch Auflösen von fester Ondansetron-Base in einem Lösemittel. Geeignete Lösemittel umfassen Methanol, Ethanol, Chloroform oder Ethylacetat/Methanol-Mischungen. Die Lösung von Ondansetron kann gegebenenfalls mit einem geeigneten Adsorptionsmaterial, wie Aktivkohle, behandelt oder in Kontakt gebracht, filtriert und abgekühlt werden. Die Behandlung wird vorzugsweise ausgeführt, während die Lösung heiß ist, d.h. mehr als 40°C. Die Ondansetron-Base fällt nach dem Abkühlen aus und wird durch herkömmliche Methoden, wie Filtration oder Zentrifugation, abgetrennt und getrocknet. Diese Form ist typischerweise Ondansetron von Form II, insbesondere wenn das kristalline Produkt sich aus der Lösung bei erhöhten Temperaturen von ungefähr 40°C und höher abscheidet. Sie wird auch durch eine Ausfällung erhalten, welche umfasst, eine Lösung von roher Ondansetron-Base in einem Lösemittel, z.B. in Methanol, mit einem Gegenlösemittel, wie n-Heptan oder Wasser, bei Umgebungstemperatur oder verringelter Temperatur in Kontakt zu bringen. Dieses Verfahren ist auch nützlich, um gefärbte Verunreinigungen aus isoliertem und/oder rohem Ondansetron zu entfernen, speziell bei einem Inkontaktbringen mit Aktivkohle.

Obwohl ein jedes der obigen Ausfällungsverfahren, das gegebenenfalls einmal oder mehrere Male wiederholt wird, eine gereinigte oder im wesentlichen reine Ondansetron-Base bereitstel-

DE 203 12772 01

19.08.03

len kann, ist entdeckt worden, dass das Verfahren einer Umwandlung von Ondansetron-Base in ein Salz und einer erneuten Umwandlung des Salzes zurück in die ausgefällte Ondansetron-Base (ein „Base-Salz-Base“-Verfahren) ein wirksames Werkzeug für die Reinigung der ursprünglichen Ondansetron-Base ist. Insbesondere können auf diese Weise Verunreinigungen, die gegen eine Reinigung durch Kristallisation resistent sind, z.B. gefärbte Verunreinigungen, entfernt werden. Rohe oder gereinigte Ondansetron-Base kann für eine Umwandlung in ein geeignetes Säureadditionssalz durch ein Verfahren, das ein Kontaktieren von Ondansetron-Base mit einer entsprechenden Säure in einem geeigneten Lösemittel einsetzt, verwendet werden. Das Salz kann in festem Zustand isoliert werden. Ein bevorzugtes Salz ist Ondansetron-hydrochlorid. Ist das Salz einmal gebildet, kann das oben diskutierte Neutralisierungsverfahren verwendet werden, um Ondansetron-Base in fester Form erneut zu bilden.

Bei allen der obigen Ausfällungsverfahren kann der feste Niederschlag von der Lösung durch herkömmliche Techniken, wie Filtration, abgetrennt werden und wird im allgemeinen getrocknet.

Die obigen Ausfällungsverfahren sind auch nützlich, um im wesentlichen reines Ondansetron in fester kristalliner Form herzustellen. Dies bedeutet, dass Ondansetron mit einer Reinheit von mindestens 98%, vorzugsweise mindestens 99%, mehr bevorzugt mindestens 99,5% und sogar mindestens 99,9% Reinheit durch ein beliebiges der Verfahren hergestellt werden kann. Ein solcher Reinheitsgrad ist aus sich heraus vorteilhaft, da das Ondansetron als ein pharmazeutisches Produkt verwendet werden soll.

Es ist des weiteren entdeckt worden, dass Ondansetron-Base mit einer Teilchengröße, die kleiner als 200 Mikrometer ist, (im

DE 20312772 U1

19.08.03

Folgenden „mikrokristallines Ondansetron“) für die Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen besser geeignet ist. Um flüssige Zusammensetzungen herzustellen, löst sich mikrokristallines Ondansetron in dem flüssigen Medium schneller auf. Um feste Formulierungen herzustellen, erzeugt mikrokristallines Ondansetron homogenere Zusammensetzungen, sogar wenn Verfahren eingesetzt werden, die keine Lösemittel für die Homogenisierung einsetzen. Darüber hinaus setzt sich das mikrokristalline Ondansetron schneller aus der Tablettenzusammensetzung frei.

Bevorzugte Teilchengrößen von mikrokristalliner Ondansetron-Base für eine Verwendung in endgültigen pharmazeutischen Dosierungsformen liegen im Bereich von 0,1 bis 200, mehr bevorzugt 0,1 bis 100, noch mehr bevorzugt 0,1 bis 63 Mikrometern. Mindestens 99% der gesamten Population von Ondansetron-Teilchen sollten in diese Bereiche fallen. Bei einigen Ausführungsformen sind die Teilchen weniger als 20 Mikrometer, vorzugsweise weniger als 10 Mikrometer groß. Beispielsweise eine Population, wo 90% der Teilchen eine Größe von 2 Mikrometern oder weniger aufweisen. Eine repräsentative Ondansetron-Base-Population erfüllt die folgenden Kriterien:

250 $\mu\text{m}$	63 $\mu\text{m}$	D (10)	D (50)	D (90)	
100%	100%	0,5 $\mu\text{m}$	0,8 $\mu\text{m}$	1,6 $\mu\text{m}$	<sup>2</sup>

<sup>2</sup> gemessen in Luft durch Laserbeugung.

Es ist ein Vorteil des obigen Neutralisierungsverfahrens, dass ein solches Verfahren die Produktion von fester Ondansetron-Base mit den Teilchengrößen, die oben als „mikrokristallin“ definiert wurden, erlaubt. Die Teilchengröße des ausgefällten Produkts kann kontrolliert werden, z.B. durch das Temperaturschema, die Natur des Lösemittels, die Konzentration der Lö-

DE 203 12772 U1

sung u.s.w. Geeignete Produktionsbedingungen können durch eine gewöhnliche Reihe von Experimenten gefunden werden.

Mikrokristalline Ondansetron-Base kann ebenso durch Kristallisation einer rohen Ondansetron-Base aus einem Lösemittel gebildet werden. Sie kann insbesondere gebildet werden, indem eine heiße Lösung von Ondansetron-Base mit einem kalten Gegenlösemittel gemischt wird, wodurch die Kontakttemperatur 20°C oder weniger beträgt, oder durch schnelles Abkühlen einer übersättigten Lösung von Ondansetron-Base.

Darüber hinaus kann mikrokristallines Produkt gebildet werden, indem die Ausfällung oder Kristallisation in einem Ultraschallbad ausgeführt wird. Ondansetron-Base mit der gewünschten kleinen Teilchengröße kann auch durch Mikronisieren in einer geeigneten Mikronisierungsapparatur, die in diesem Fachgebiet bekannt ist, gegebenenfalls in Kombination mit einem Sieben, erhalten werden.

Ondansetron-Base, vorzugsweise mikrokristallines Ondansetron, kann zu verschiedenen pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden. Im allgemeinen umfasst eine pharmazeutische Zusammensetzung oder eine Vorstufe davon eine beliebige der oben erwähnten Ondansetron-Base-Formen, einschließlich der bekannten Ondansetron-Base in der oben aufgeführten Reinheit oder mit der oben aufgeführten Teilchengröße, mit einer pharmazeutisch annehmbaren Trägersubstanz. Die pharmazeutisch annehmbare Trägersubstanz ist nicht besonders beschränkt und umfasst feste wie auch flüssige Trägersubstanzen und umfasst alle Trägersubstanzen (Kategorien und Spezies), die nachfolgend in Bezug auf die verschiedenen Ausführungsformen in Zusammenhang mit Zusammensetzungen erwähnt werden.

Die Zusammensetzung kann für eine parenterale Verabreichung, orale Verabreichung, rektale Verabreichung, transdermale Ver-

DE 203 12772 U1

abreichung und dergleichen, formuliert werden. Die Zusammensetzungen für eine orale Verabreichung können fest oder flüssig sein.

Flüssige Zusammensetzungen für eine parenterale Verabreichung (injizierbare Formulierungen) können ausgehend von der Ondansetron-Base, insbesondere ausgehend von mikrokristalliner Base, durch Auflösen hergestellt werden. Das Auflösen kann vorteilhafterweise ausgeführt werden; indem die Base in Wasser suspendiert wird und eine geeignete pharmazeutisch annehmbare Säure, die ein lösliches Salz bildet, zugesetzt wird. Eine geeignete Säure ist Salzsäure. Die Säure wird vorzugsweise in einer äquimolaren Menge verwendet. Der pH der erhaltenen Lösung kann durch einen Überschuss einer Säure oder durch eine pharmazeutisch annehmbare Base eingestellt werden. Ein bevorzugter pH-Bereich ist ungefähr 3-5. Darüber hinaus kann die Zusammensetzung ein geeignetes Puffersystem umfassen, um den gewählten pH-Bereich beizubehalten. Ein Beispiel des Puffersystems ist ein Citratpuffer, d.h. eine Mischung von Citronensäure und Natriumcitrat. Zusätzlich kann die Lösung ein Isotonie einstellendes Mittel und/oder Konservierungsmittel enthalten. Eine geeignete Konzentration von Ondansetron in der flüssigen Lösung beträgt 0,1 bis 10 mg/ml, vorzugsweise 2-4 mg/ml.

Flüssige Zusammensetzungen für eine orale Verabreichung können beispielsweise wie in WO 96/15786 offenbart hergestellt werden mit der Maßgabe, dass mikrokristalline Ondansetron-Base der Wirkstoff ist und die Lösung auch ein Moläquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Säure enthält.

Die pharmazeutischen Dosierungsformen, die ausgehend von den Zusammensetzungen der Erfindung formuliert werden, umfassen vorzugsweise eine Einheitsdosis von Ondansetron, d.h. die therapeutisch wirksame Menge von Ondansetron für eine Verabreichung in Form einer einzelnen Dosis. Die bevorzugte Menge der

DE 203 12772 U1

Ondansetron-Base in der Einheitsdosis beträgt 0,1 bis 150 mg, vorzugsweise 1, 2, 4, 8, 16 oder 24 mg. Die Einheitsdosis in einer Tablettenform umfasst vorteilhafterweise ein Stück der Tablette, sie kann aber auch eine geteilte Tablette oder eine oder mehrere kleinere Tabletten (Minitabletten), die zum gleichen Zeitpunkt verabreicht werden, umfassen. In dem letzteren Falle können vorteilhafterweise mehrere kleinere Tabletten in eine Gelatinekapsel gefüllt werden, um eine Einheitsdosis zu bilden. Die Einheitsdosis von Pellets oder Tabletten in einer Kapsel ist vorteilhafterweise in einer einzigen Kapsel enthalten. Die Einheitsdosis der Injektionslösung ist vorteilhafterweise eine Ampulle. Lösungen zur oralen Verabreichung werden vorzugsweise in einer eine Mehrzahl von Dosen enthaltenden Packung verpackt, wobei die Einheitsdosis mittels eines kalibrierten Gefäßes entnommen wird.

Feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können eine schnelle, normale oder zeitlich ausgedehnte Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zusammensetzung zeigen. Die festen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die mikrokristalline Ondansetron-Base umfassen, werden vorzugsweise zu normalen Tabletten mit unverzüglich einsetzender Freisetzung formuliert. Bevorzugte Tablettenformen sind Tabletten, die zerfallen können. Die Tabletten können geeignete inaktive Bestandteile enthalten, d.h. Trägersubstanzen, wie Füllstoff(e)/Verdünnungsmittel, Bindemittel, Zerfalls- oder Abbaumittel, grenzflächenaktive(s) Mittel, Gleitmittel u.s.w. Sie können durch eine jegliche Standard-Tablettiertechnik hergestellt werden, z.B. durch Feuchtgranulierung, trockene Granulierung oder durch direkte Verdichtung.

Die Tablettiermethoden, die kein Lösemittel einsetzen, („trockene Verfahren“) sind zu bevorzugen und die Mikrokristallinität des Wirkstoffs stellt hervorragende Homogenität der Mi-

DE 203 12772 U1

schung und gute physikalische Eigenschaften für das Tablettieren sicher.

Das trockene Granulierungsverfahren umfasst, die festen Trägersubstanzen (mit Ausnahme von Gleitmitteln) zu mischen, die Mischung in einem Kompaktierapparat (z.B. einem Walzenkompaktierapparat) zu kompaktieren, die kompaktierte Masse zu mahlen, das gemahlene Granulat zu sieben, mit einem Gleitmittel zu mischen und die Mischung zu Tabletten zu verdichten.

Das direkte Verdichtungsverfahren umfasst, die festen Trägersubstanzen zu mischen und die gleichförmige Mischung zu Tabletten zu verdichten.

Ondansetron-Base kann auch durch Schmelzgranulierung formuliert werden, d.h. indem das Ondansetron mit einer schmelzbar funktionalen Trägersubstanz (z.B. Glycerylbehenat) zusammengegeben wird, wodurch bei Erwärmen in einer geeigneten Apparatur ein Granulat gebildet wird. Das Granulat kann zu Tabletten verdichtet werden, gegebenenfalls unter Zugabe von weiteren Trägersubstanzen, wie einem Gleitmittel.

Im allgemeinen beträgt die Menge der Ondansetron-Base in einer Tablette 1 bis 10%, vorzugsweise 2-5% bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Ondansetron-Base kann auch in Zusammensetzungen eingemischt werden, die geeignet sind, durch Pillenherstellungs- oder Pelletisierungstechniken, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, zu Pillen oder Pellets formuliert zu werden. Eine Mehrzahl von Ondansetron-Base-Pillen oder -Pellets, die die Einzeldosis von Ondansetron enthalten, können in Kapseln, die aus einem pharmazeutisch annehmbaren Material, wie Hartgelatine, hergestellt sind, verkapselt werden. Bei einer anderen Variante kann eine Mehrzahl von Pillen oder Pellets zusammen mit geeigneten Bin-

DE 203 12772 U1

demitteln und Zerfalls- oder Abbaumitteln zu einer Tablette, die zerfallen kann, verdichtet werden, die sich nach einer Einnahme zersetzt und die Pillen oder Pellets freisetzt. Bei noch einer anderen Variante kann die Mehrzahl von Pillen oder Pellets in ein Säckchen oder Sachet gefüllt werden.

Feste orale Zusammensetzungen, die Ondansetron-Base umfassen, haben vorzugsweise das folgende Freisetzungprofil: bei einer Messung durch ein Paddel-Verfahren gemäß dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.) bei 50 Upm in 0,01 M HCl in einem normalen Gefäß werden mehr als 80% des Wirkstoffs in 30 min, am meisten bevorzugt in 15 min freigesetzt. Alternativ werden die gleichen Freisetzungsergebnisse erzielt, wenn dies in einem Peak-Gefäß nach Van Kel gemessen wird. Für solche Tabletten ist das mikrokristalline Ondansetron, wie oben definiert, besonders geeignet.

Tabletten oder Pillen/Pellets können durch einen geeigneten Überzug, der ein Filmüberzug (der sich in der Magenumgebung auflösen kann) oder ein enterischer Überzug (der sich in der Magenumgebung nicht auflösen kann) sein kann, überzogen werden.

Mikrokristallines Ondansetron kann insbesondere zu Tabletten, die sich schnell zersetzen können, z.B. zu Tabletten, wie in dem U.S.-Patent 6063802 beschrieben, formuliert werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden, nicht-einschränkenden Beispiele weiter erläutert.

#### Beispiel 1

Verfahren zur Herstellung von Ondansetron-Base durch Neutralisierung (Form I)

680 g Ondansetron-hydrochlorid-Dihydrat wurde in 4000 ml Ethanol unter Rückfluss gelöst. Es wurde eine Lösung von 82 g NaOH

DE 203 12772 U1

DE 203 12772 U1

in 1000 ml Wasser zugesetzt. Es wurde ein Feststoff gebildet. 3000 ml Wasser wurden zugesetzt und die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 2 x 500 ml Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde bei 50°C unter Vakuum 2 Tage getrocknet. Das Produkt zeigte die in Fig. 1 gezeigte DSC-Kurve und das XRPD-Muster von Fig. 2. Ausbeute: 527 g (96%).

Beispiel 1A Ondansetron-Base durch Neutralisierung

80 g Ondansetron-hydrochlorid-Dihydrat wurden in 500 ml Ethanol suspendiert und bis zum Rückfluss erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Zu dieser Lösung wurden 250 ml einer 1 M NaOH-Lösung zugesetzt. Während der Zugabe begann ein Feststoff sich zu bilden. 250 ml Wasser wurden zugesetzt und die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde auf 10-15°C abgekühlt und der Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen in einem Vakuumofen bei 40°C für 3 Tage wurden 59,3 g eines weißen Feststoffs erhalten. Das Produkt zeigte die in Fig. 3 gezeigte DSC-Kurve und das XRPD-Muster von Fig. 4.

Ausbeute: 59,3 g (92%).

Beispiel 2 Ondansetron-Base-Form II

3,3 g Ondansetron-Base und 60 ml Methanol wurden in einen 100 ml-Dreihalskolben aus Glas überführt. Die Suspension wurde ungefähr 10 min unter Rückfluss gekocht und nachfolgend wurden der Suspension 20 ml Methanol zugesetzt. Die Suspension wurde erneut unter Rückfluss gekocht. Nach der Zugabe der nächsten 17 ml Methanol wurde das Rückflusskochen weitergeführt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Man ließ die Lösung im Ölbad und ließ sie unter Rühren abkühlen. Während des Abkühlens wurde die Temperatur gemessen und es wurde eine Abkühlrate von ungefähr 1°C/1,5 min beobachtet. Eine schnelle Kristallisation von dünnen Nadeln, die zu Flocken agglomериerten, trat bei T =

DE 203 12772 U1

53°C auf. Die Abkühlprozedur wurde bis ungefähr 31°C fortgesetzt. Die Kristalle wurden auf einem p3-Glasfilter abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die Probe wurde bei Raumtemperatur unter Vakuum über Nacht getrocknet. Die Ausbeute betrug 2,41 g (ungefähr 73%) an Ondansetron-Base-Form II. Das Produkt zeigte die in Fig. 5 gezeigte DSC-Kurve und das XRPD-Muster von Fig. 6.

Beispiel 3 Ondansetron-Base-Form II

3,3 g Ondansetron-Base und 110 ml Methanol wurden in einen 250 ml-Dreihalskolben aus Glas überführt. Die Suspension wurde in einem Ölbad langsam bis zum Rückfluss erwärmt und mit einem Magnetrührer und einer Rührvorrichtung gerührt. Der Feststoff löste sich langsam innerhalb von 30 min. Die Lösung wurde dann mittels eines p3-Glasfilters in einen 250 ml-Rundkolben warm abfiltriert. Während der Filtration traten einige Feststoffkristalle auf.

Zu der filtrierten Lösung wurden 5 ml Methanol zugesetzt, um ein mögliches Verdampfen von Lösemittel während der Filtration auszugleichen. Die Lösung wurde ungefähr 15 min gerührt und unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung langsam durch schrittweises Absenken der Temperatur des Ölbad s abgekühlt. Nach 2,5 h war eine vollständige Kristallisation aufgetreten (es hatte sich ein weißer Kuchen gebildet). Zum Inhalt des Kolbens wurden 5 ml Methanol zugesetzt. Die Suspension wurde 30 min gerührt und unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene klare Lösung wurde dann langsam abgekühlt, indem das Ölbad abgekühlt wurde. Als die Lösung aufhörte, unter Rückfluss zu kochen, wurden einige mg Ondansetron-Form II als Keime zugesetzt. Die Lösung wurde dann um einige Grad mehr abgekühlt. Nach ungefähr 10 min traten feine Partikel auf und die Lösung wurde um einige Grad mehr abgekühlt. Nach weiteren 10 min trat eine Kristallisation von feinen Nadeln auf, die bald zu Flocken agglomierierten. Innerhalb von 40 min trat eine länger an-

DE 203 12772 U1

haltende Kristallisation auf. Die Kristalle wurden dann auf einem p3-Glasfilter abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die Probe wurde bei Raumtemperatur unter Vakuum über Nacht getrocknet. Die Ausbeute betrug 2,41 g (ungefähr 73%) an Form II. Das Produkt zeigte die in Fig. 7 gezeigte DSC-Kurve und das XRPD-Muster von Fig. 8.

Peak-Tabelle der am stärksten ausgeprägten Signale aus den obigen XRPD-Mustern

Bsp. 1a: Form I	Bsp. 1: Form I	Bsp. 3: Form II
		5,57
7,25	7,24	7,35
10,90	10,92	10,83
		11,06
11,21	11,26	
13,24	13,28	13,12
		13,36
		13,67
14,73	14,72	14,83
15,42	15,43	15,32
16,46	16,47	16,55
17,35	17,24	17,45
		24,65
24,74	24,76	24,96
25,37	25,35	25,86

DE 203 12772 U1

19.08.03

Beispiel 4

Injizierbare Lösung von Ondansetron-Base (2 mg/ml Injektionslösung):

Zusammensetzung der Injektionslösung

	pro ml
<b>Wirkstoff</b>	
Ondansetron-Base	2,00 mg
<b>Trägersubstanzen</b>	
Citronensäure-Monohydrat	0,5 mg
Natriumcitrat-Dihydrat	0,25 mg
Natriumchlorid	9,0 mg
1 M Salzsäurelösung	6,8 µl
1 M Salzsäurelösung	ausreichende Menge bis zu pH 3-5
1 M Natriumhydroxidlösung	ausreichende Menge bis zu pH 3-5
Stickstoff/Argon	ausreichende Menge
Wasser für die Injektion	auf 1,0 ml

Verfahren zur Herstellung von Injektionslösungen

Es wurden verschiedene Reihenfolgen für das Mischen der Bestandteile bei der Formulierung der Lösung verwendet. Bei den Formulierungen wurde der pH mittels HCl oder NaOH auf den gewünschten Wert eingestellt, bevor die letzte Menge an Wasser zugesetzt wurde.

DE 203 12772 U1

Variante	Reihenfolge des Mischens
A	a) 80% Wasser, Citronensäure, Citrat, NaCl, b) Ondansetron-Base, c) HCl, d) 20% Wasser
B	a) 80% Wasser, HCl, b) Ondansetron-Base, c) Citronensäure, Citrat, HCl, d) 20% Wasser
C	a) 80% Wasser, Citronensäure, Citrat, NaCl, b) HCl, c) Ondansetron-Base, d) Wasser
D	a) 80% Wasser, HCl, Citronensäure, b) Ondansetron-Base, c) Citrat, NaCl, d) Wasser

Beispiel 5 Tabletten von Ondansetron-Base

Zusammensetzung pro 1 g Tabletten-Kern:

Ondansetron-Base	32 mg
Wasserfreie Lactose	665 mg
Mikrokristalline Cellulose	250 mg
Vorgel. Maisstärke	50 mg
Magnesiumstearat	5 mg

Vorgehensweise:

1. Die Ondansetron-Base durch ein 500  $\mu\text{m}$ -Sieb sieben, die Trägersubstanzen durch ein 850  $\mu\text{m}$ -Sieb sieben.
2. Die Ondansetron-Base mit der Hälfte der Lactosemenge 5 min in einem Freifallmischer mischen.

DE 203 12772 U1

19.08.03

3. Den restlichen Teil der Lactose zusetzen und weitere 5 min mischen.
4. MCC und die vorgelierte Maisstärke zusetzen und 15 min mischen.
5. Das Mg-Stearat zusetzen und 3 min mischen.
6. 4 mg enthaltende Tabletten unter Verwendung einer Korsch EKO-Exzenterpresse pressen.

Beispiel 6 Tabletten von Ondansetron-Base

Zusammensetzung pro 1 g Tabletten-Kern:

Ondansetron-Base	32 mg
Wasserfreie Lactose	657 mg
Mikrokristalline Cellulose	251 mg
Vorgel. Maisstärke	50 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	5 mg

Vorgehensweise:

1. Die Ondansetron-Base durch ein 500  $\mu\text{m}$ -Sieb sieben, die Trägersubstanzen durch ein 850  $\mu\text{m}$ -Sieb sieben.
2. Die Ondansetron-Base mit der Hälfte der Lactosemenge 5 min in einem Freifallmischer mischen.
3. Den restlichen Teil der Lactose zusetzen und weitere 5 min mischen.
4. MCC und die vorgelierte Maisstärke zusetzen und 15 min mischen.
5. Das Mg-Stearat und das Talkum zusetzen und 3 min mischen.
6. 4 mg und 8 mg enthaltende Tabletten unter Verwendung einer Korsch EKO-Exzenterpresse pressen.

DE 20312772 U1

Beispiel 7 Ondansetron-Tabletten

Zusammensetzung pro 1 g Tabletten-Kern:

Ondansetron-Base	32 mg
Wasserfreie Lactose	683 mg
Mikrokristalline Cellulose	260 mg
Natriumstärkeglycolat	20 mg
Magnesiumstearat	5 mg

Vorgehensweise:

1. Die Ondansetron-Base durch ein 500 µm-Sieb sieben, die Trägersubstanzen durch ein 850 µm-Sieb sieben.
2. Die Ondansetron-Base mit der Hälfte der Lactosemenge 5 min in einem Freifallmischer mischen.
3. Den restlichen Teil der Lactose zusetzen und weitere 5 min mischen.
4. MCC und das Natriumstärkeglycolat zusetzen und 15 min mischen.
5. Das Mg-Stearat zusetzen und 3 min mischen.
6. 4 mg und 8 mg enthaltende Tabletten unter Verwendung einer Korsch EK0-Exzenterpresse pressen.

Beispiel 8 Ondansetron-Tabletten

Zusammensetzung pro 1 g Tabletten-Kern:

Ondansetron-Base	32 mg
Wasserfreie Lactose	683 mg
Mikrokristalline Cellulose	250 mg
Natriumstärkeglycolat	20 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	10 mg

DE 203 12772 U1

19.08.03

Vorgehensweise:

1. Ondansetron-Base und  $\frac{1}{4}$  der Lactosemenge 5 min in einem Turbula-Mischer mischen und die Vormischung durch ein 500  $\mu\text{m}$ -Sieb sieben.
2. Die gesiebte Vormischung in den Turbula-Mischer überführen. Sieben (500  $\mu\text{m}$ ) und  $\frac{1}{4}$  der Lactose zusetzen und 5 min mischen.
3. Die Mischung in einen Freifallmischer überführen. Sieben (500  $\mu\text{m}$ ) und den restlichen Teil der Lactose zusetzen und 5 min mischen.
4. Sieben (500  $\mu\text{m}$ ) und die MCC und das SSG (Natriumstärkeglycolat) zusetzen und 15 min mischen.
5. Sieben (500  $\mu\text{m}$ ), das Mg-Stearat und das Talcum zusetzen und 3 min mischen.
6. 8 mg enthaltende Tabletten unter Verwendung einer Korsch EKO-Exzenterpresse pressen.

Nachdem die Erfindung beschrieben worden ist, wird es für die Fachleute auf diesem Gebiet offensichtlich sein, dass weitere Veränderungen und Modifizierungen an der aktuellen Implementierung der Konzepte und Ausführungsformen, die hier beschrieben worden sind, leicht vorgenommen werden können oder anhand einer praktischen Ausführung der Erfindung erlernt werden können, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung, wie sie durch die folgenden Ansprüche definiert wird, abzuweichen.

DE 203 12772 U1

19-08-03

Synthon B.V.

SCHUTZANSPRÜCHE

1. Festes kristallines Ondansetron, das wenigstens eines der folgenden Merkmale aufweist:
  1. einen endothermen Schmelzpeak höher als oder gleich 240°C;
  2. eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands davon, umfassend ein Alkalimetall, ein Amin, ein Ammonium oder ein Ion davon; oder
  3. einen Wassergehalt von 1,3 bis 1,5 Gew.-%.
2. Ondansetron nach Anspruch 1, wobei das Ondansetron einen ersten endothermen Schmelzpeak höher als oder gleich 240°C aufweist.
3. Ondansetron nach Anspruch 1 oder 2, welches einen ersten endothermen Schmelzpeak im Bereich von 240°C bis 249°C aufweist.
4. Ondansetron nach Anspruch 1-3, welches zwei endotherme Schmelzpeaks aufweist.
5. Ondansetron nach Anspruch 4, wobei beide der endothermen Schmelzpeaks bei einer Temperatur höher als oder gleich 240°C auftreten.
6. Ondansetron nach Anspruch 5, wobei beide der endothermen Schmelzpeaks innerhalb des Bereichs von 240°C bis 255°C auftreten.
7. Ondansetron nach Anspruch 5, wobei der zweite endotherme Schmelzpeak bei einer Temperatur im Bereich von 249°C bis 255°C auftritt.

DE 203 12772 U1

19.08.00

8. Ondansetron nach Anspruch 1-7, welches Ondansetron von Form II ist.
9. Ondansetron nach Anspruch 1-8, welches erhalten werden kann, indem man das feste kristalline Ondansetron aus einer Lösung bei einer Temperatur höher als oder gleich 40°C ausfällt.
10. Ondansetron nach Anspruch 1-9, wobei das Ondansetron ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster aufweist, das im wesentlichen Figur 6 entspricht.
11. Ondansetron nach Anspruch 1, wobei das Ondansetron eine Spurenmenge einer Base oder eines Rückstands davon, welche bzw. welcher ein Alkalimetall, ein Amin, ein Ammonium oder ein Ion davon umfasst, enthält.
12. Ondansetron nach Anspruch 11, wobei die Base oder der Rückstand in einer Menge von 1 ppm bis 1000 ppm enthalten ist.
13. Ondansetron nach Anspruch 11 oder 12, wobei die Base oder der Rückstand ein Ion eines Alkalimetalls umfasst.
14. Ondansetron nach Anspruch 11-13, wobei das Alkalimetall Natrium ist.
15. Ondansetron nach Anspruch 1 oder 11-14, welches Ondansetron von Form I ist.
16. Ondansetron nach Anspruch 1 oder 11-15, wobei das Ondansetron erhalten werden kann, indem man ein Ondansetron-Säureadditionssalz mit einer Base neutralisiert und das Ondansetron von Form I ausfällt.

DE 203 12 772 U1

19.08.03

17. Ondansetron nach Anspruch 1 oder 11-16, wobei das Ondansetron ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster aufweist, das im wesentlichen Figur 2 entspricht.
18. Ondansetron nach Anspruch 1-17, wobei das Ondansetron ein Hydrat ist.
19. Ondansetron nach Anspruch 1-18, welches Ondansetron und Wasser umfasst, wobei die Wassermenge bezogen auf Ondansetron im Bereich von 0,23 - 0,27 mol für jedes mol Ondansetron liegt.
20. Ondansetron nach Anspruch 19, wobei die Wassermenge im Bereich von 0,24 bis 0,26 mol für jedes mol Ondansetron liegt.
21. Ondansetron nach einem der Ansprüche 1-20, wobei das Ondansetron einen Wassergehalt von 1,3 bis 1,5 Gew.-% aufweist.
22. Kristalline Ondansetron-Base, die eine Reinheit von wenigstens 98% aufweist und in Form von Teilchen mit einer Teilchengröße nicht größer als 200 Mikrometer vorliegt.
23. Ondansetron nach Anspruch 22, wobei die Teilchen eine Größe im Bereich von 0,1 bis 100 Mikrometern aufweisen.
24. Ondansetron nach Anspruch 23, wobei die Teilchen eine Größe im Bereich von 0,1 bis 63 Mikrometern aufweisen.
25. Zusammensetzung, die das Ondansetron nach einem der Ansprüche 1-24 und eine pharmazeutisch annehmbare Trägersubstanz enthält.

DE 203 12772 U1

26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Zusammensetzung eine Einheitsdosisform ist.
27. Zusammensetzung nach Anspruch 25 oder 26, in der das Ondansetron in einer Menge von 0,1 bis 150 mg enthalten ist.
28. Zusammensetzung nach Anspruch 25-27, wobei die Menge von Ondansetron 1, 2, 4, 8, 16 oder 24 mg beträgt.
29. Ondansetron, das durch ein Verfahren erhalten werden kann, welches umfasst:  
ein Säureadditionssalz von Ondansetron zu neutralisieren, um freie Ondansetron-Base freizusetzen; und  
die freie Ondansetron-Base aus einem flüssigen Medium auszufällen.
30. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29 erhalten werden kann, wobei das ausgefällte Ondansetron Ondansetron von Form I ist.
31. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29 oder 30 erhalten werden kann, wobei die Neutralisierung und das Ausfällen in einer einzigen flüssigen Phase ausgeführt werden.
32. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29-31 erhalten werden kann, wobei die flüssige Phase ein Lösemittel umfasst, das aus der aus einem aliphatischen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol, aliphatischen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Keton, cyclischen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Ether, Wasser oder Mischungen von zwei oder mehr von diesen bestehenden Gruppe ausgewählt wird.
33. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29-32 erhalten werden kann, wobei ein Gegenlösemittel der flüssigkeits

DE 203 12772 U1

19.08.03

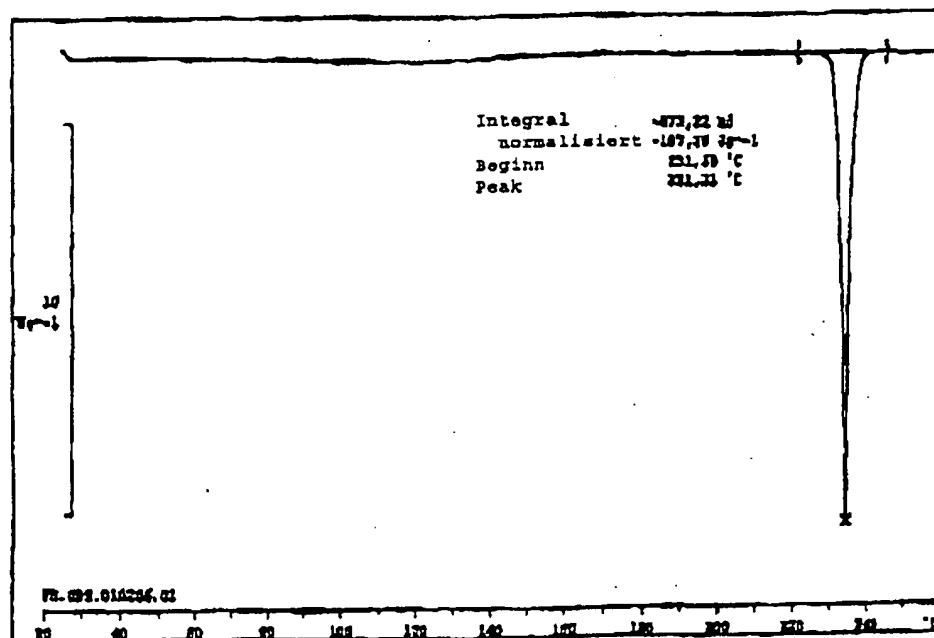
sigen Phase nach dem Neutralisierungsschritt zugesetzt wird, um den Ausfallschritt zu unterstützen.

34. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29-33 erhalten werden kann, wobei die Neutralisierung in einer ersten flüssigen Phase ausgeführt wird und das Ausfällen in einer zweiten flüssigen Phase ausgeführt wird.
35. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 29-34 erhalten werden kann, wobei das ausgefällte Ondansetron eine durchschnittliche Teilchengröße von 200 Mikrometern oder weniger aufweist.
36. Ondansetron, das durch das Verfahren erhalten werden kann, welches umfasst, freie Ondansetron-Base in einem Lösemittel zu lösen und die gelöste freie Ondansetron-Base auszufällen, um Ondansetron, das einen endothermen Schmelzpeak höher als oder gleich 240°C, gemessen mittels DSC bei 5°C/min, aufweist, zu bilden.
37. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 36 erhalten werden kann, wobei das ausgefällte Ondansetron Ondansetron von Form II ist.
38. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 36 oder 37 erhalten werden kann, wobei die Ausfällung bei einer oder mehreren Temperaturen über 40°C stattfindet.
39. Ondansetron, das durch das Verfahren nach Anspruch 36-38, welches ferner umfasst, das Lösemittel, welches das gelöste Ondansetron enthält, vor dem Ausfallschritt mit Aktivkohle in Kontakt zu bringen, erhalten werden kann.

DE 203 12772 U1

19.08.03

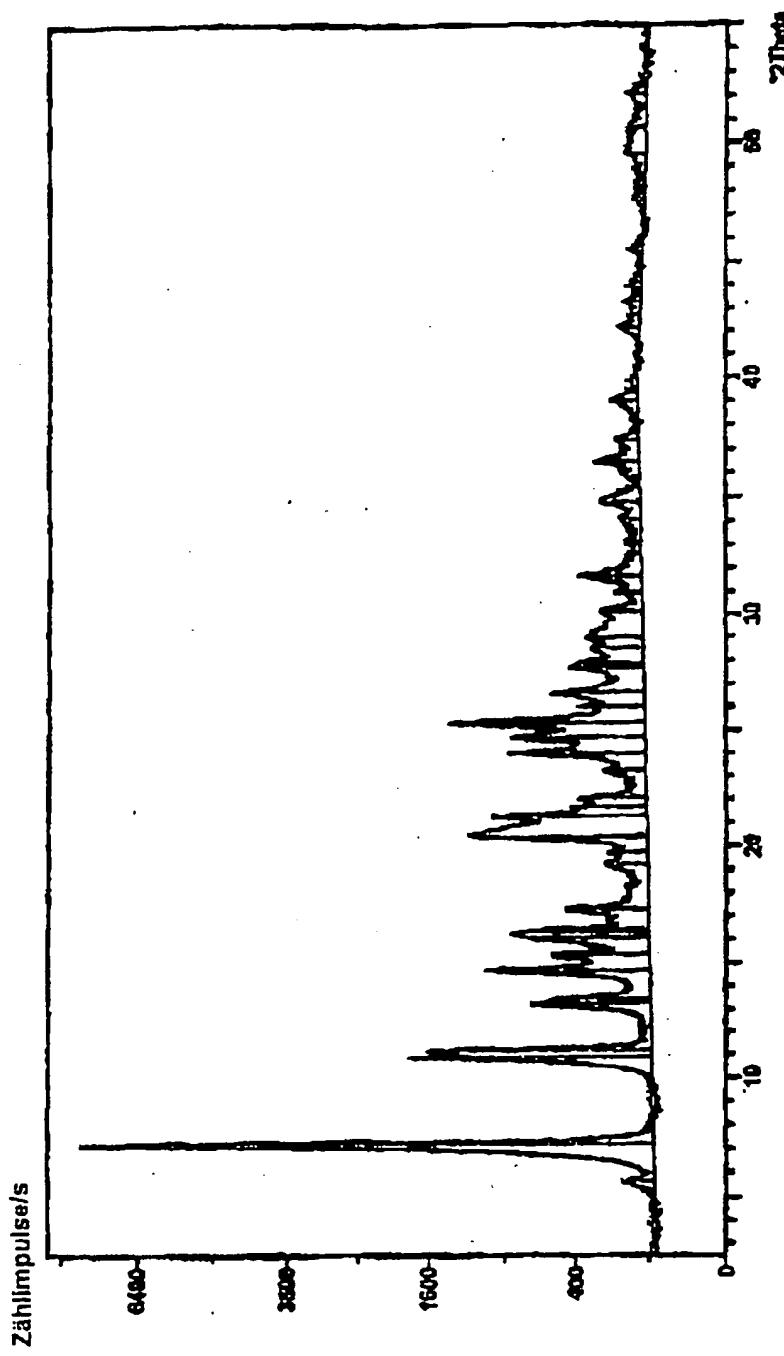
FIG 1



DE 203 12772 U1

19.08.03

FIG 2



X'Pert Graphics & Intensity  
Graphit\_010208  
System  
08.08.01 10:55

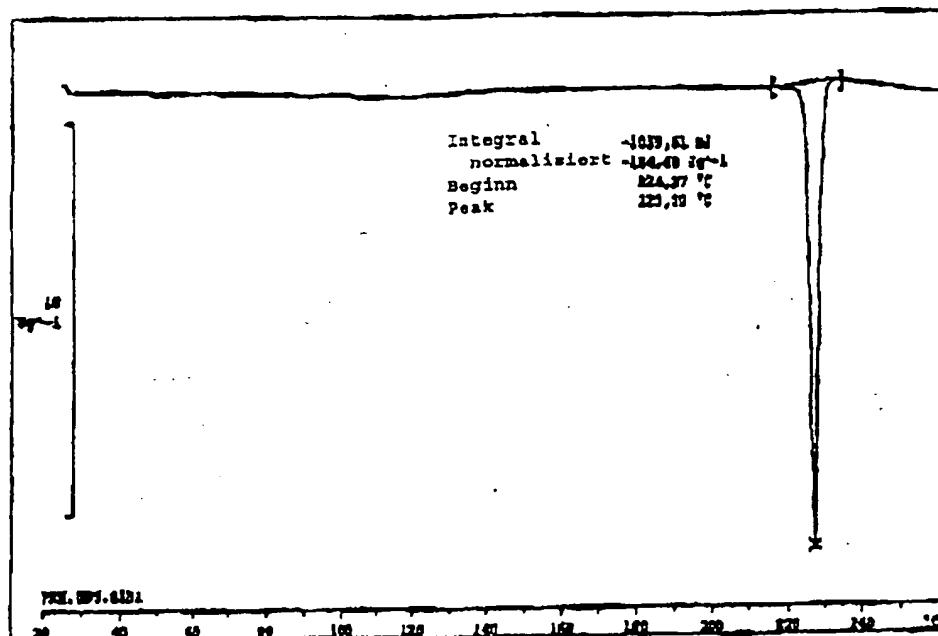
University of Trento, Faculty CT-MRS

APD on XRD-1

DE 20312772 U1

19.08.03

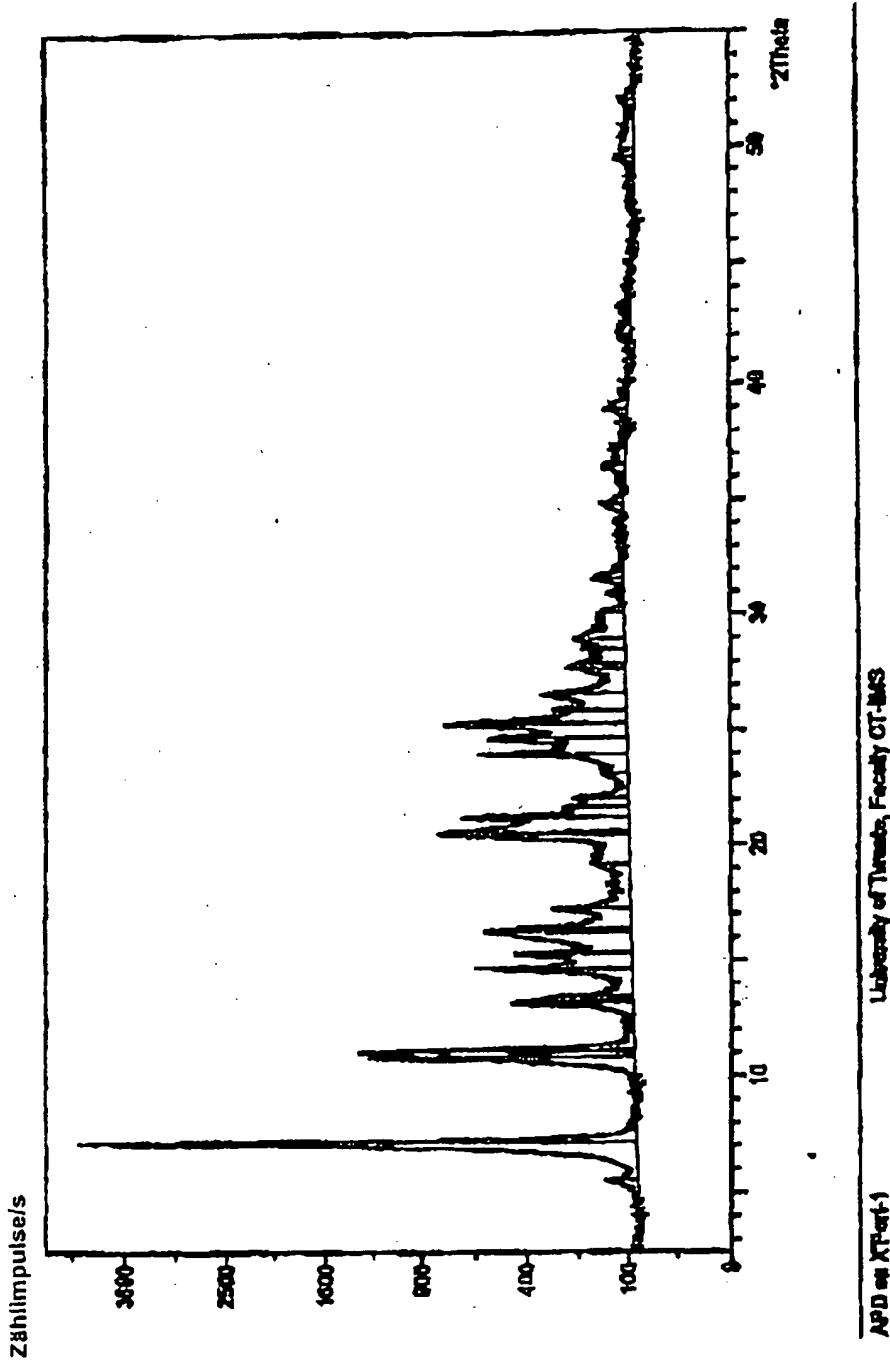
FIG 3



DE 203 12 772 U1

19.06.03

FIG4

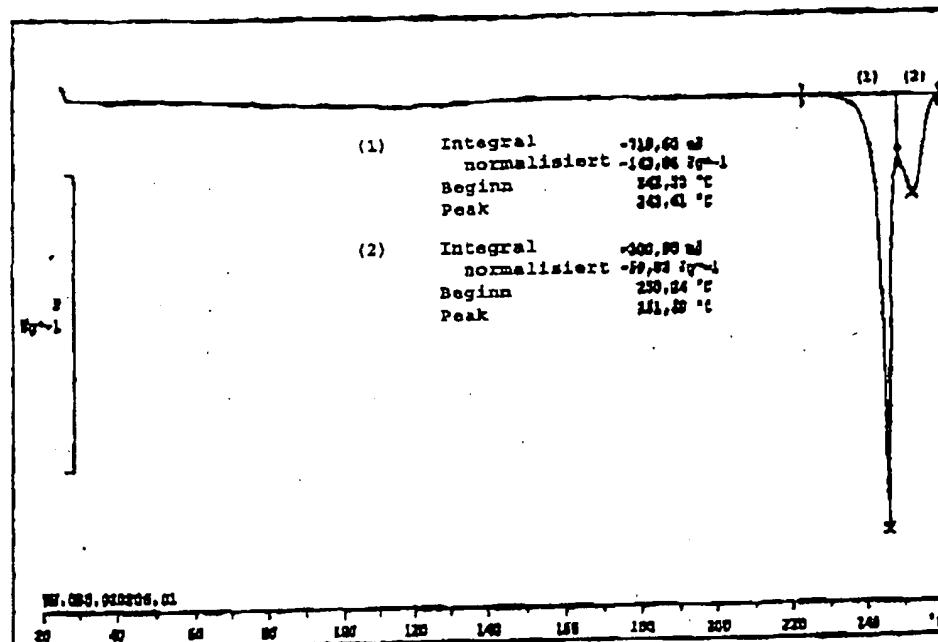


XRD Graphical Identity  
Graph:01814  
05.06.03 10:46

DE 203 12 772 U1

19.06.03

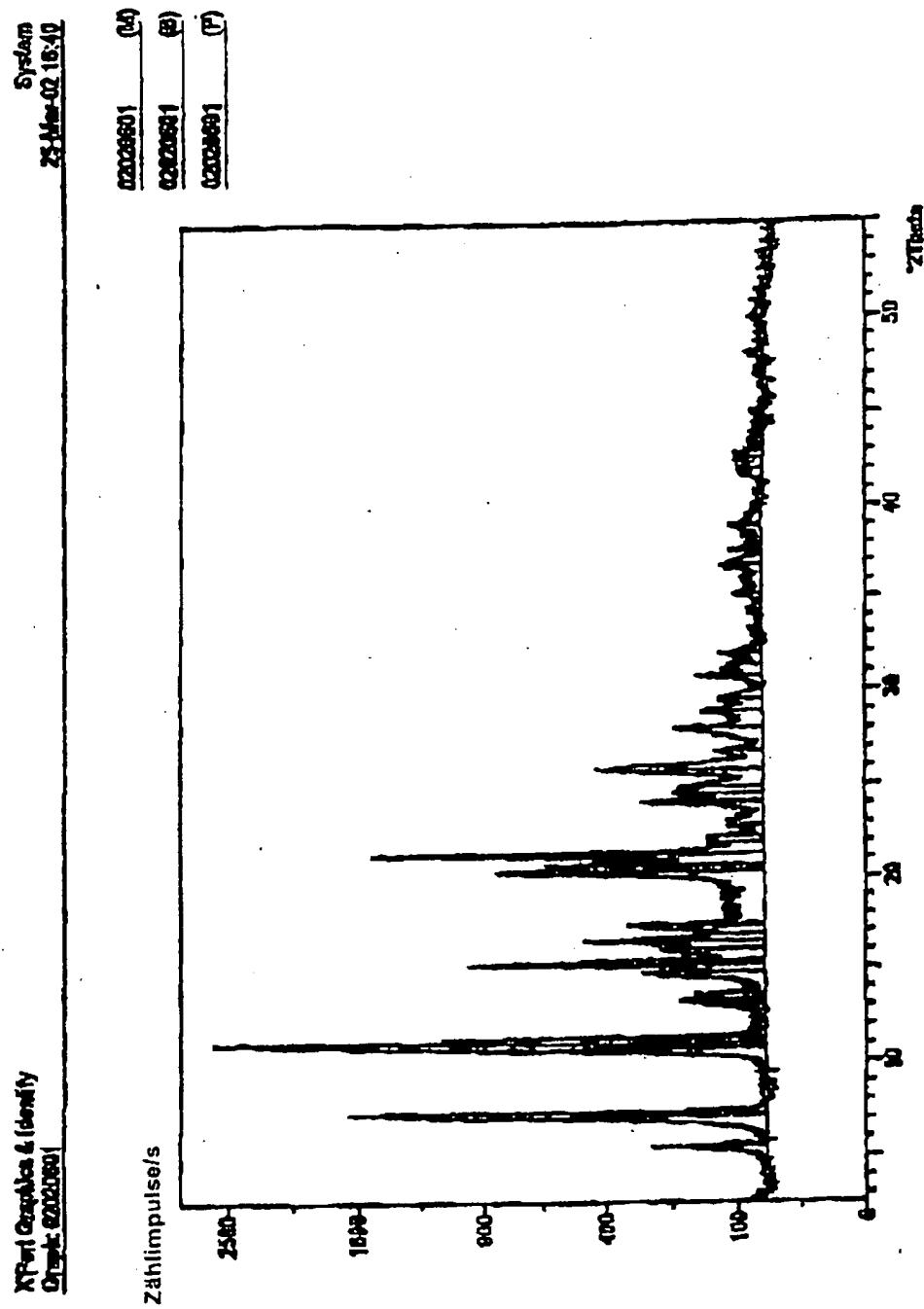
FIG5



DE 20312772 U1

19.08.03

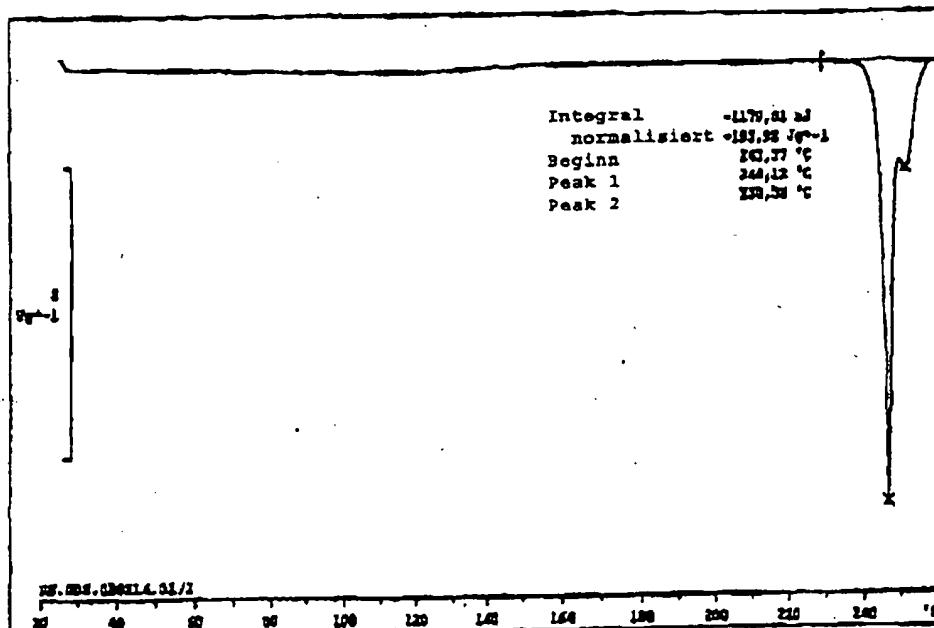
FIG 6



DE 20312772 U1

19.08.03

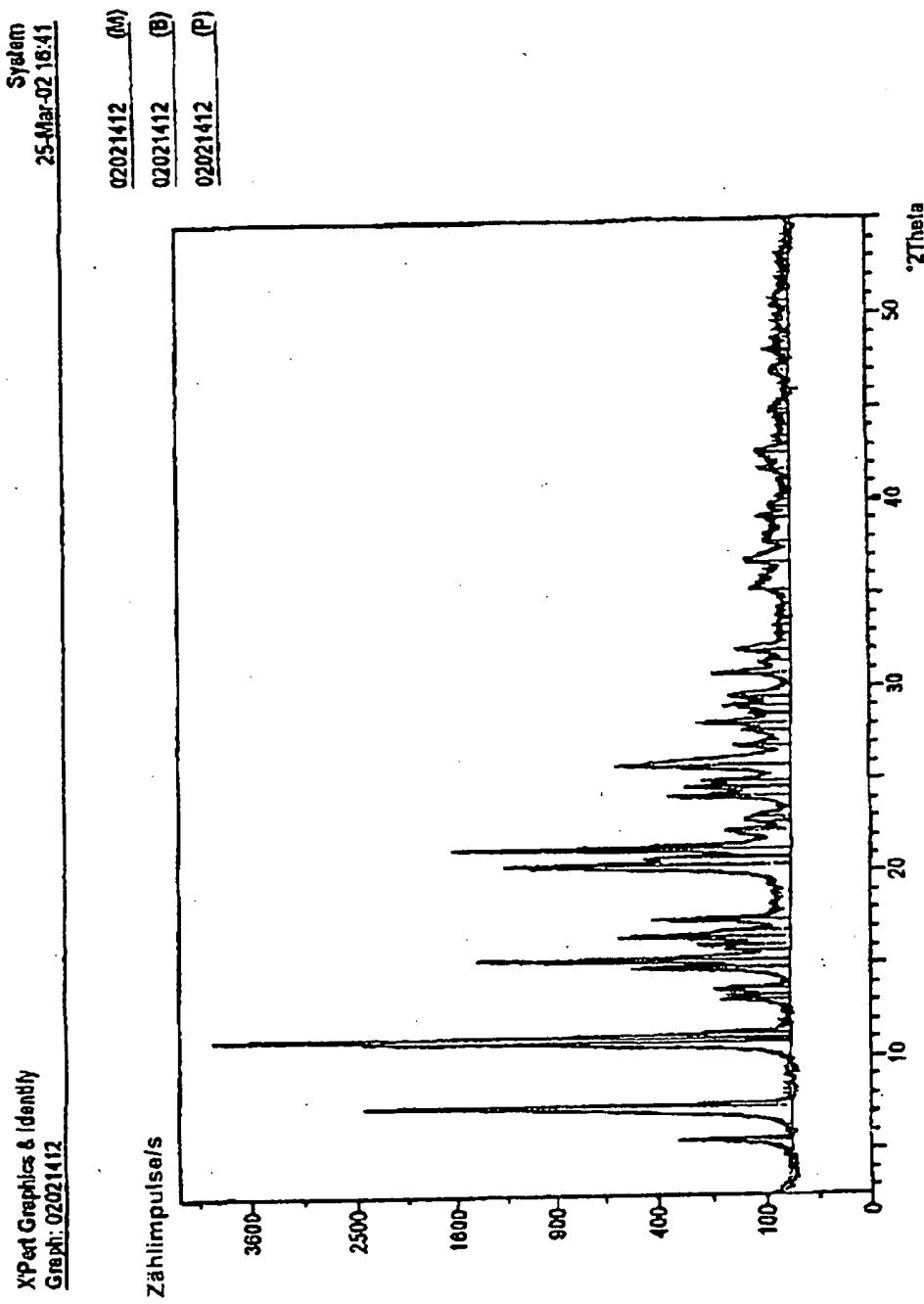
FIG 7



DE 203 12772 U1

10.06.00

FIG 8



University of Twente, Faculty CT-INS

APD on X'Pert-1

DE 203 12772 U1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**